

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

P.V. n° 19.961

N° 4.630 M

Classif. internat. :

A 61 k // C 07 c; C 07 d

Nouveaux médicaments destinés au traitement des troubles anorexiques et des syndromes d'intoxication.

Société civile : CENTRE D'ÉTUDES ET DE RÉALISATIONS THÉRAPEUTIQUES DITE : C.E.R.E.T. résidant en France (Seine).

Demandé le 9 juin 1965, à 10^h 10^m, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 novembre 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 1 du 2 janvier 1967.)

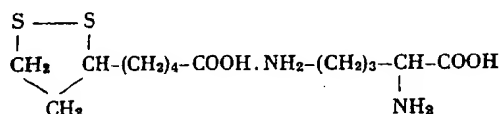
La présente invention a pour objet des nouveaux composés chimiques doués de propriétés bio-énergétiques et détoxiquantes.

Description des produits.

Ces nouveaux composés résultent de l'action de l'acide thioctique sur les acides di-aminés et mono-aminés, notamment le thioctate d'ornithine, le thioctate de lysine, le thioctate d'arginine, le thioctate de cystine, le thioctate de méthionine.

Les nouvelles substances formées répondent à la formule suivante :

Thioctate d'ornithine :



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2\text{N}_2$.

Poids moléculaire : 338,51.

C : 48 %.

H : 7,6 %.

O : 19 %.

S : 19 %.

N : 8,2 %.

Acide thioctique : 60,95 %.

Ornithine : 39,05 %.

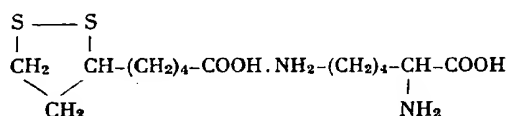
Caractères organo-leptiques : poudre cristalline de couleur blanche, à saveur particulière, très so-

luble dans l'eau à 20°, peu soluble dans l'alcool, légèrement soluble dans le méthanol. Insoluble dans l'éther, le benzène et l'acétone.

Par hydrolyse acide le thioctate d'ornithine se scinde en acide thioctique et ornithine.

Son point de fusion au bloc Maquenne est de 147°.

Thioctate de lysine :



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2\text{N}_2$.

Poids moléculaire : 352,52.

C : 58,5 %.

H : 7,9 %.

O : 18,1 %.

S : 18,1 %.

N : 7,9 %.

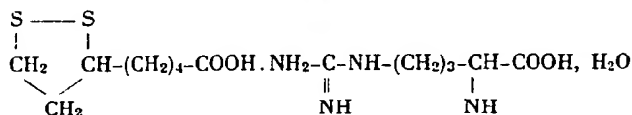
Acide thioctique : 58,8 %.

Lysine : 41,2 %.

Caractères organoleptiques : poudre blanche, de saveur amère, très soluble dans l'eau à 20°, peu soluble dans l'alcool et le méthanol. Insoluble dans l'éther, le benzène et l'acétone.

Point de fusion au bloc Maquenne : 153°.

Thioctate d'arginine :



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}_2\text{N}_4$:

Poids moléculaire : 398,54.

C : 42,1 %.

H : 7,4 %.

O : 20 %.

S : 16,1 %.

N : 14 %.

Acide thioctique : 51,7 %.

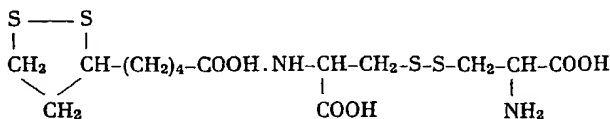
Arginine : 43,7 %.

Caractères organoleptiques : poudre cristalline

blanche, de saveur amère, très soluble dans l'eau à 20°, peu soluble dans l'alcool et le méthanol. Insoluble dans les solvants organiques.

Point de fusion au bloc Maquenne : 161°.

Thioctate de cystine :



Formule brute : $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}_4\text{N}_2$,

Poids moléculaire : 444,38,

C : 37,8 %,

H : 5 %,

O : 21,6 %,

S : 28,8 %,

N : 6,3 %,

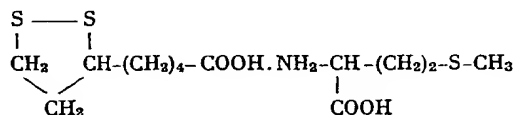
Acide thioctique : 46,3 %,

Cystine : 53,7 %,

Caractères organoleptiques : poudre cristalline jaunâtre, à forte odeur de soufre, soluble dans l'eau et le méthanol.

Point de fusion au bloc Maquenne : 192°.

Thioctate de méthionine :



Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_3\text{N}_1$,

Poids moléculaire : 341,43,

C : 42,2 %,

H : 6,7 %,

O : 18,7 %,

S : 28,1 %,

N : 4,1 %,

Acide thioctique : 60,5 %,

Méthionine : 39,5 %.

Caractères organoleptiques : poudre cristalline blanc-jaune, à légère odeur soufrée, soluble dans l'eau et l'alcool dilué.

Insoluble dans l'éther de pétrole, le benzène et l'acétone.

Point de fusion au bloc Maquenne : 177°.

Expérimentations toxico-pharmacologiques.

1° Toxicité aiguë :

Les substances sont utilisées en solution à 20 % dans l'eau distillée et administrées par voie intrapéritonéale chez la souris blanche. Les chiffres suivants ont été enregistrés :

Thioctate d'orthinine : $\text{DL}_{50} = 0,4 \text{ g/kg}$,

Thioctate de lysine : $\text{DL}_{50} = 1,4 \text{ g/kg}$,

Thioctate d'arginine : $\text{DL}_{50} = 2,2 \text{ g/kg}$,

Thioctate de cystine : $\text{DL}_{50} = 1,2 \text{ g/kg}$,

Thioctate de méthionine : $\text{DL}_{50} = 1,3 \text{ g/kg}$.

Ces chiffres mettent en évidence la très faible toxicité de ces substances.

2° Effets pharmacologiques :

L'injection chez le lapin de 3 mg/kg de thioctate d'acide aminé, notamment le thioctate d'arginine, ne provoque qu'une faible augmentation de la pression artérielle, avec un retour à la normale au bout de 10 minutes. Le rythme des battements cardiaques est faiblement amplifié.

Effets physiologiques :

L'expérimentation de ces nouveaux médicaments a mis en évidence une potentialisation entre les propriétés physiologiques respectives de la fraction thioctique et des fractions acide-aminé.

L'action détoxicante de la fraction thioctique est due, d'une part à son intervention dans l'oxydation complète, soit de l'acide pyruvique, soit de l'acétyl-co-enzyme A dans le cycle de Krebs, d'autre part, au fait que l'acide thioctique lui-même est réduit dans le cours du cycle de Krebs, sa réduction entraînant la libération de radicaux SH. La faculté de réduction des radicaux S en SH jouent un rôle important dans les processus d'oxydo-réduction.

L'arginine et l'ornithine sont essentiellement des substances glycoformatrices par leur conversion facile en acide glutamique et transaminables. L'ornithine joue également un rôle détoxifiant hépatique potentialisé alors par l'action propre de l'acide thioctique.

La méthionine, par sa fonction donneur de méthyle, possède un rôle préventif et curatif dans les intoxications hépatiques et l'on obtient une synergie d'action par la fonction détoxicante de la fraction thioctique.

Le thioctate de méthionine constitue alors un « facteur lipotrope potentialisé ».

La cystine par son équilibre entre les formes -S- et SH joue un rôle important dans les phénomènes cellulaires d'oxydo-réduction phénomènes qui sont complétés par le pouvoir propre de l'acide thioctique.

Indications thérapeutiques :

Les propriétés thérapeutiques de ces nouveaux médicaments s'adressent à tous les troubles d'ordre anorexiques caractérisés par des asthénies psychiques et physiques, en favorisant l'anabolisme protéique et l'amélioration pondérale. L'emploi de ces nouveaux médicaments se justifie également dans les états généraux d'intoxication, dans les insuffisances fonctionnelles hépatiques et les hyperammoniémies.

Emplois thérapeutiques.

Les thioctates d'acides aminés décrits ci-dessus

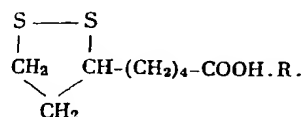
peuvent être administrés par voie orale soit sous forme de comprimés dosés à 0,250 g en principe actif, à raison de 1, à 4 comprimés par jour, soit sous forme de soluté buvable à 0,500 g de principe actif par ampoules de 10 ml, avec l'addition d'un excipient pour aromatisation. La posologie est de 2 ampoules par jour.

RÉSUMÉ

L'invention a pour objet de nouveaux médicaments constitués de thioctates d'acides aminés, dont les principes actifs ont la formule suivante :

(Voir formule, colonne ci-contre)

dans laquelle R représente un acide aminé, notamment l'ornithine, la lysine, l'arginine, le méthionine et la cystine.



L'invention est présentée en comprimés et soluté buvable dosés à 0,250 et 0,500 g respectivement en principe actif.

Ces nouveaux médicaments sont doués d'action bio-énergétique et détoxicante.

Société civile :

CENTRE D'ÉTUDES

ET DE RÉALISATIONS THÉRAPEUTIQUES DITE :

C.E.R.E.T.

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Chemical Abstracts*, vol. 60, p. 15984c (1964),

cite : brevet japonais n° 1925/64;

— *Brevet britannique* n° 952.636.

